

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 2003.05.22

申 请 号: 03136647.3

申 请 类 别: 发明

发明创造名称: 体外循环血液中病毒灭活方法及其应用

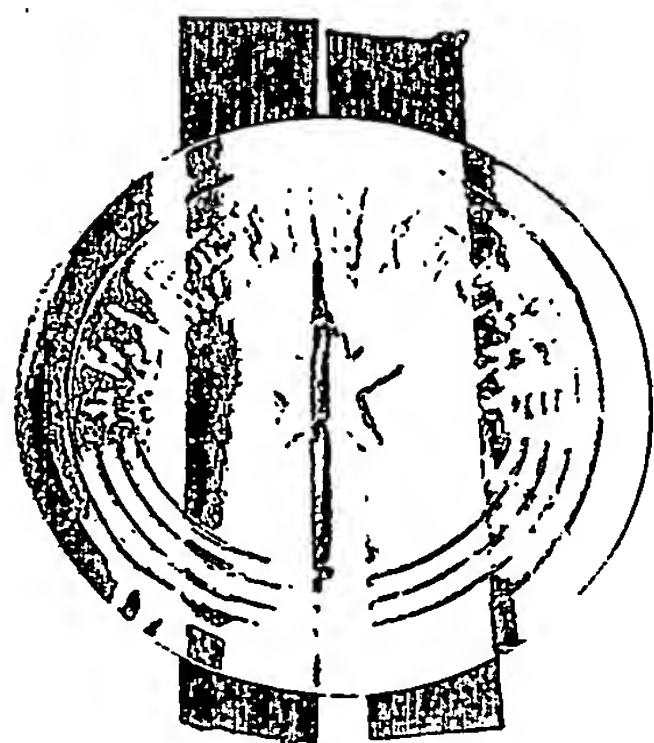
申 请 人: 北京京精医疗设备有限公司

发明人或设计人: 吴卫星、甘源、王全立、周锡鹏、许金波、闫舫、饶林、孙萍

REC'D 28 JUL 2004

WIPO

PCT



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王 景 川

2004 年 6 月 16 日

BEST AVAILABLE COPY

权利要求书

1、一种体外循环血液中病毒灭活方法，其特征在于，包括下述步骤：

- 1) 全血源中加入抗凝剂，建立全血源循环系统；
- 2) 将抗凝全血抽入血浆分离装置，分离后，红细胞直接泵回全血源，血浆进入混合输送泵；
- 3) 同时向混合输送泵中加入光敏剂亚甲蓝，亚甲蓝与血浆混合后泵入血浆盛载器；
- 4) 光照仪对血浆盛载器中混合的血浆进行光照灭活，灭活后血浆泵入光敏剂去除装置；
- 5) 光敏剂去除装置吸附亚甲蓝，灭活后血浆抽回全血源；
- 6) 重复步骤 2) 至步骤 5)，直至全血源中病毒含量降低 99.99%。

2、根据权利要求 1 所述的体外循环血液中病毒灭活方法，其特征在于：所述全血源为库血，来源于血站、血库、血袋或储血器，或者为脱离生物体的体外循环血液，来源于输血管道。

3、根据权利要求 1 所述的体外循环血液中病毒灭活方法，其特征在于：所述的混合输送泵为蠕动泵，血浆输送速度为 30—150 毫升/分钟，光敏剂输入速度为血浆输送速度的 1%。

4、根据权利要求 1 所述的体外循环血液中病毒灭活方法，其特征在于：所述的光照仪中光源为发光二极管组，血浆流入血浆盛载器内后接受光照仪光源的光照时间为 60 秒。

5、根据权利要求 4 所述的体外循环血液中病毒灭活方法，其特征在于：血浆盛载器为两端带管道的密封容器，其置于光照仪中。

6、根据权利要求 1 所述的体外循环血液中病毒灭活方法，其特征在于：所述的光敏剂去除装置中所用吸附剂为凹凸棒材料。

7、根据权利要求 1 至 6 任一所述的体外循环血液中病毒灭活方法，其特征在于：所述步骤 1) 至步骤 5) 所用的泵、管道、血浆分离装置和血浆盛载器全部无菌并为与外界隔离的一次性密闭系统。

8、权利要求 1 至 7 任一所述体外循环血液中病毒灭活方法在灭活体循环血液中病毒的应用。

9、权利要求 1 至 7 任一所述体外循环血液中病毒灭活方法在病毒性疾病治疗中的应用。

说明书

体外循环血液中病毒灭活方法及其应用

技术领域

本发明涉及血液净化处理方法，具体涉及一种对循环血液中的病毒进行灭活的方法。

背景技术

众所周知，血液本身很容易沾染病毒，如乙肝病毒、丙肝病毒和艾滋病病毒等，而输血具有传播病毒性疾病的危险，血液安全是影响生命健康与安全的首要问题。对血液及其成分的病毒灭活是保障血液安全的措施之一，亚甲基蓝(MB)/光化学法可以灭活人血浆病毒，在对临床用单袋血浆的处理上已取得显著效果。但是，这种对单袋血浆的处理步骤比较繁琐：在处理之前需另外在特定环境中向血浆中添加亚甲蓝，再封袋，之后搁置在灭活装置中处理；而处理后的血浆，仍然无法直接使用，还必须再拆袋去除残留的亚甲蓝后再与红细胞混合才能用于输血。由于多次开袋和封袋，并且还有与红细胞混合的步骤，不仅对操作环境要求很高，既增加投入，也增加了袋内血液受污染的机会。如果需要长时间、大量地提供洁净的血液，单袋血浆分别处理的方法显然不能满足要求。

发明内容

本发明的目的是提供一种对在体外循环血液中的病毒进行灭活的方法，它对血液进行在线循环处理的方法，可以满足对脱离生物体的循环血液进行实时在线病毒灭活。

为实现上述目的，本发明采取以下设计方案：

一种体外循环血液中病毒灭活方法，包括下述步骤：

- 1) 全血源中加入抗凝剂，建立全血源循环系统；
- 2) 将抗凝全血抽入血浆分离装置，分离后，红细胞直接泵回全血源，血浆进入混合输送泵；
- 3) 同时向混合输送泵中加入光敏剂亚甲蓝，亚甲蓝与血浆混合后泵入血浆盛载器；
- 4) 光照仪对血浆盛载器中混合的血浆进行光照灭活，灭活后血浆泵入光敏剂去除装置；
- 5) 光敏剂去除装置吸附亚甲蓝，灭活后血浆抽回全血源；
- 6) 重复步骤 2) 至步骤 5)，直至全血源中病毒含量降低 99.99%。

其中，供全血源为库血，来源于血站、血库、血袋或储血器，或者为脱离生物体的体外循环血液，来源于输血管道。

混合输送泵为蠕动泵，血浆输送速度为 30—150 毫升/分钟，光敏剂输入速度为血浆输送速度的 1%。

光照仪中光源为发光二极管组，血浆流入血浆盛载器内后接受光照仪光源的光照时间为 60 秒。血浆盛载器为两端带管道的密封容器。

光敏剂去除装置中所用吸附剂为凹凸棒材料。

上述泵管、管道、血浆分离器和血浆盛载器全部无菌并为与外界隔离的一次性密闭系统。

本发明的另一目的，在于提供上述体外循环血液中病毒灭活方法在灭活体外循环血液中病毒以及治疗病毒性疾病中的应用。

采用上述技术方案，本发明的优点是：处理后的血浆为洁净血浆，可以直接送回全血源，用于输送到生物体；简化了血浆灭活的繁琐工序，可以批量地、流水性以及循环处理血液，实现实时在线对血浆进行病毒灭活；运用无菌和与外界隔离的一次性密闭系统进行处理，保证了血液的安全性。

附图说明

图 1 为本发明方法流程示意图；

图 2 为本发明方法中所用光照仪结构示意图；

图 3 为本发明方法中所用光敏剂去除装置结构示意图。

具体实施方式

如图 1 所示，示出本发明体外循环血液中病毒灭活方法流程，包括下述步骤：

- 1) 在全血源 1 中加入抗凝剂，建立全血源循环系统；
- 2) 将抗凝全血抽入血浆分离装置 3，分离后，红细胞经红细胞输送管 32 直接泵回全血源 1，血浆经血浆输送管 33 进入混合输送泵 4；
- 3) 同时经光敏剂输送管 41 向混合输送泵 4 中加入光敏剂亚甲蓝，调节加入速度和比例，使亚甲蓝与血浆在混合输送泵 4 的出液管 42 中混合。
- 4) 光照仪 6 对混合好的血浆进行光照灭活，灭活后血浆泵入光敏剂去除装置 7；
- 5) 光敏剂去除装置 7 吸附亚甲蓝，血浆经血浆输出管 71 抽回全血源 1 中；

至此,完成全血源 1 中血浆分离、病毒灭活和去除光敏剂的一次循环过程,此时,经过此次循环的血浆中病毒可被 99.99% 杀灭。重复步骤 2) 至步骤 5), 可对全血源进行多次循环处理,直至全血源中病毒含量水平不足以影响身体健康和血液功能。

在上述处理过程中,所用仪器设备及试剂、材料可以为:

1) 全血源: 为库血, 来源于血站、血库、血袋或储血器, 或者为脱离生物体的体外循环血液, 来源于输血管道。

2) 血浆分离装置: 北京京精医疗设备有限公司生产的血浆分离机。

3) 混合输送泵: 保定兰格恒流泵有限公司生产的 BT00-100M 型蠕动泵

4) 光照仪光源: 采用 1.5 方形发光二极管 (波长为 600—700nm)。经加工制成发光板, 本发明中使用两块此发光板, 对血浆上下两面同时照射。

6) 光照仪照度测定方法: 采用照度计测定光照强度。测量点距离与处理样品距离一致。

7) 光照仪血浆盛载器: 透明型血袋 (100ml、200ml 规格, PVC 材料制成)。

8) 抗凝剂: CPDA 保养液, ACD 保养液, 肝素。

9) 光敏剂亚甲基蓝 (MB), 北京永康制药厂生产的静脉注射用药品, 规格 20mg/2ml。亚甲蓝的配制: 在超净工作台中用 0.9% 的灭菌静注用生理盐水稀释 267.5 倍, 配成 100 μ mol/L (含亚甲蓝 37.4 μ g/ml) 为亚甲蓝储存液。灭活时再做 100 倍稀释, 即 100ml 血浆用一次性注射器加 1ml 亚甲蓝储存液, 终浓度为 1 μ mol/L。

10) 光敏剂吸附材料: 凹凸棒 (天然多孔的纳米材料), 交联琼脂包嵌凹凸棒微囊(CAA), CAA 的制备工艺:

(1) 凹凸棒的预处理: 粉状凹凸棒原料药由南京大学制药厂提供, 用前经稀酸浸泡约 2 小时, 然后用碱中和, 经蒸馏水反复处理至近中性, 105℃ 下烘干后, 仔细碾碎、过筛、除去 100 目以下微粉各用。

(2) 微囊制备及交联反应: 取适量琼脂粉 (青岛水产品厂生产) 混悬于蒸馏水中, 干沸水浴中加热至琼脂熔化, 溶液呈半透明无胶状物为止, 制成 2—6% 浓度的琼脂溶液。再将凹凸棒粉按重量比 20~30% 混入热琼脂溶液中, 仔细搅拌均匀。用加压喷珠法将上述混合物喷射至预先冷却的医用石蜡油混合物中, 尽可能控制微囊大小, 防止结块及凝结。聚集在底部的琼脂凹凸棒微囊待冷却后固化成“软珠”。先将“软珠”与大量石蜡油分离, 然后用蒸馏水等洗除残留的石蜡油及琼脂残屑, 每 100ml 琼脂可得 CAA 微囊 200~250mL。

将软珠置于三口烧瓶内, 加入计算量的交联剂环氧氯丙烷 (使用前重蒸), 稀 NaOH 溶液及适量稳定剂, 混合均匀后, 于 40℃~50℃ 水浴中加热交联 2~4h,

不断振摇，以防止软珠凝结，直至交联反应完成。此时，可取少量 CAA 用蒸馏水洗净，调其 pH 值至近中性后，于小烧杯中煮沸 10min，若蒸馏水清澈透明、微囊光洁不散、无琼脂脱落等现象，即说明交联反应已完成，能耐消毒灭菌处理。

上述包嵌完好的 CAA 微囊，冷却后滤出，经蒸馏水洗涤，稀酸中和，加入专门清除环氧交联剂的清洗液浸泡，取样分析无环氧氯丙烷残存后，按微囊直径大小，用分样筛分成 <1mm、1~2mm、2~3mm、>3mm 规格，分别装瓶，并用乙醇、蒸馏水最后清洗，以蒸馏水或生理盐水浸泡，密封供消毒灭菌用。

(3)灭菌：上述 CAA 密闭装瓶于 121℃ 消毒 30min，冷却后观察无琼脂脱落，上清液清澈透明，即得 CAA 成品，备用。

本发明中，最佳使用的光照仪 6，可以采用图 2 所示结构：

光照仪 6 包括一个用于支撑血浆盛载器 8 的托板 61，两块分置于托板 61 上下两面的作为光源的上发光板 621 和下发光板 622，两块分别置于发光板外侧的上散热板 631 和下散热板 632，以及风扇组 64；托板 61、发光板 621 和 622、散热板 631 和 632、以及风扇 64 均组装在光照仪机箱 65 中。光照仪机箱 65 两侧面具有穿孔 651 和 652，血浆盛载器 8 置于所述托板 61 上，其进血管 81 通过光照仪 6 机箱 65 的穿孔 651 伸到光照仪机箱 65 之外，出血管 82 分别通过光照仪 6 机箱 65 的穿孔 652 伸到光照仪机箱 65 之外。

光照仪 6 中，发光板 62 的光源为发光二极管组，由很多发光二极管组装而成。发光二极管的数目和排列方式不限，以提供足够强度的光照为准。

托板 61 被安装在光照仪机箱 65 内，上面放置血浆盛载器 8；为了使血浆盛载器 8 内的血浆和亚甲蓝可以进一步充分混合，在托板 61 的一端安装有步进电机 66，当步进电机 66 工作时，带动托板 61 晃动或震动。

可用的血浆盛载器 8 可以为两端带管道的密封透明容器，也可为两端带软管的血浆袋。为保证灭毒性能，其形状最好为扁平状。

光照仪 6 的前面，管道连接混合输送泵 4。泵 4 具有两个进口，一个用于连接血浆源输送管 33，一个用于连接光敏剂源 5 输送管 41；泵 4 的出液管 42 直接连通血浆盛载器 8 的进血管 81。泵 8 可以将血浆和光敏剂按设定速度和比例泵入并在出液管 42 中混合后输送至血浆盛载器 8。光敏剂可用亚甲蓝。

本发明中，最佳使用的光敏剂去除装置 7，可以采用图 3 所示结构：光敏剂去除装置 7 为亚甲蓝过滤吸附器，参见图 3，过滤吸附器 7 具有管状外壳，分为两端的管帽 71 和中间管 72 两部分，管帽 71 与中间管 72 螺接为可以连通的一体；其两端管帽 71 具有可与导管连接的突出连接端 73，导管直径为 2—5

毫米，中间管 42 直径为 2cm，两端由里向外依次设海绵层 74、无纺布层 75、带孔的挡板 76 和环形的密封垫圈 77。中间管 72 内填充有吸附材料 78，为天然多孔的纳米材料——凹凸棒；中间管 72 两端的多层结构允许液体渗过但可以隔离吸附材料 78 进入吸附过滤器 7 两端的导管 73；挡板 76 外侧的密封垫圈 77 可以防止中间管 72 内液体从与管帽 71 之间的间隙渗出。

实施例一：

在室温下，向取自血袋中的全血源 2000 毫升中注入 200 毫升 ACD 保养液作为抗凝剂，将混合后的全血以 100 毫升/分钟速度抽入全血分离装置，分离后的红细胞泵回全血源，血浆以 100 毫升/分钟速度进入蠕动泵，同时，以 1 毫升/分钟速度将 0.1mmol/l 的亚甲蓝加入蠕动泵，从蠕动泵中流出混合后的血浆和亚甲蓝液并输入血浆盛载器中，混合液在光照仪中接受光照 60 秒灭活后，流入光敏剂去除装置，去除亚甲蓝后的纯净血浆再经管道流回全血源中；循环 120 分钟后关闭全血源输出管控制阀，待所有血液流回全血源，停止处理过程。

实施例二：

采用与实施例一相同的方法，改变全血源为 1000 毫升，抗凝剂为 300 单位的肝素，血液分离速度及血浆输入速度控制在 30 毫升/分钟，亚甲蓝加入速度为 0.3 毫升/分钟，循环时间控制在 60 分钟。

实施例三：

在室温下，向取自血袋中的全血源 3000 毫升中注入 900 单位的肝素作为抗凝剂，将混合后的全血以 150 毫升/分钟速度抽入全血分离装置，分离后的红细胞流入红细胞存储袋，血浆以 150 毫升/分钟速度进入蠕动泵，同时，以 1.5 毫升/分钟速度将 0.1mmol/l 的亚甲蓝加入蠕动泵，从蠕动泵中流出混合后的血浆和亚甲蓝液并输入血浆盛载器中，混合液在光照仪中接受光照 60 秒灭活后，流入光敏剂去除装置，去除亚甲蓝后的纯净血浆再经管道流入中血浆存储袋；20 分钟后关闭全血源输出管控制阀。红细胞存储袋中的红细胞和血浆存储袋中的血浆重新混合使用或分别使用。

对经上面处理后的全血取样，对全血源中的病毒数量和各项生化指标进行检测，对照灭活前的指标，对灭活效果和生物安全性进行评价。

1、病毒灭活效果检测

分别检测水泡性口炎病毒 (VSV) 和 Sindbis 病毒 (SV)。分别用非洲绿猴肾 (Vero) 细胞和金黄地鼠肾 (BHK₂₁) 细胞以微量细胞病变法测病毒滴度，按 Karber 法计算 lgTCID₅₀ 来检测病毒灭活效果。参见表 1-1：

表 1—1 本发明处理前后血浆的病毒灭活效果

全血源体积 (ml)	循环时间 (分)	病毒残留滴度 lgTCID ₅₀	
		VSV	Sindbis
1000	60	≤ - 0.5	≤ - 0.5
2000	120	≤ - 0.5	≤ - 0.5
病毒对照		5.75	5.75

从表 1—1 可以看到，采用本发明方法对全血源处理一段时间后，即可灭活其中病毒。

2、本发明处理过程对血浆成分的影响测试

材料与方法：

凝血因子Ⅷ、Ⅸ检测试剂盒：购自成都输血所，使用按说明书上的方法。

生化指标的测定：用进口全自动生化分析仪检测。

凝血因子检测：用进口自动血凝分析仪检测。

血浆 pH 的测定：用进口 pH 计测定。

灭活后血浆中亚甲蓝残留量的测定：按中国药典亚甲蓝项目下的吸光度检测方法，用进口紫外/可见分光光度计测定。

补体 C₃ 的测定：用邦定公司的琼脂单扩散板测定。

2.1 对凝血因子Ⅷ活性的影响测定：使用成都输血所生产的Ⅷ因子检测试剂盒，检测经 60 分钟循环处理的三批样品，每批二袋血浆。结果如表 2—1 所示，经循环处理 60 分钟可致血浆中凝血因子Ⅷ的活性略有降低，降低幅度在 20%以内。

表 2—1 循环处理 60 分钟对血浆凝血因子Ⅷ活性的影响

样品批号	I	II	III
处理样品			
因子Ⅷ活性(%)	101(90.4%)	131.1(85.1%)	117.6(83.7%)
对照样品			
因子Ⅷ活性(%)	111.7(100%)	154.1(100%)	140.5(100%)

2.2 对凝血因子Ⅸ活性的影响：使用成都输血所生产的因子Ⅸ检测试剂盒，检测三批样品，每批二袋血浆。结果如表 2—2 所示，循环处理 60 分钟可致血浆中凝血因子Ⅸ的活性略有降低，降低幅度在 10%左右。

表 2-2 循环处理 60 分钟对血浆凝血因子 IX 活性的影响

样品批号	I	II	III
处理样品			
因子 IX 活性 (%)	106.1(88.3%)	125.2 (93.9%)	89.4 (94.7%)
对照样品			
因子 IX 活性 (%)	120.2(100%)	133.2(100%)	94.4(100%)

2.3 用自动凝血仪对灭活前后血浆中多种凝血因子进行检测：
结果见表 2-3。

表 2-3 循环处理 60 分钟对血浆凝血因子活性的影响

凝血因子	对照血浆	处理血浆 (降低)
PT	14.9" (100%)	19.6" (31.5%)
APTT	63.0" (100%)	74.0" (17.5%)
II	24.6" (100%)	25.0" (1.6%)
V	29.2" (100%)	31.8" (8.9%)
VII	25.0" (100%)	26.8" (7.2%)
VIII	78.0" (100%)	83.6" (7.2%)
IX	63.6" (100%)	66.7" (4.9%)
X	29.6" (100%)	32.6" (10.1%)
XI	77.4" (100%)	82.6" (6.7%)
XII	67.7" (100%)	70.2" (3.7%)

2.4 对补体 C3 含量的影响：用邦定生物公司生产的单扩散板，按使用说明操作，扩散 48 小时，用游标卡尺测扩散环的直径，查含量表。结果如表 2-4 所示，经循环处理 60 分钟的全血源中血浆补体 C3 含量与对照相比有 5%左右的降低。

表 2-4 循环处理 60 分钟对全血源中血浆补体 C3 含量的影响

样品批号	I	II	III
处理样品 (mg/ml)	5.64 (95.1%)	5.43 (93.7%)	5.61 (95.9%)
对照样品 (mg/ml)	5.93 (100%)	5.82 (100%)	5.85 (100%)

2.5 对血浆蛋白等生化成分的影响：用自动生化分析仪检测结果见表 2-5、2-6、2-7。

表 2—5 循环处理 60 分钟对全血源中血浆生化酶类活性的影响

指标名称	单位	对照血浆	处理血浆
谷草转氨酶	iu/l	19 (100%)	16 (84.2%)
乳酸脱氢酶	iu/l	109 (100%)	119 (109.2%)
肌酸激酶	iu/l	108 (100%)	55 (50.9%)
碱性磷酸酶	iu/l	55 (100%)	60 (109.1%)
谷氨酰转酞酶	iu/l	16 (100%)	17 (106.2%)
谷丙转氨酶	iu/l	15 (100%)	19 (126.6%)

表 2—6 循环处理 60 分钟对全血源中血浆蛋白含量的影响

指标名称	单位	对照血浆	处理血浆
葡萄糖	mM/l	22.6 (100%)	21.2 (93.8%)
总蛋白	g/l	58.8 (100%)	58.8 (100%)
白蛋白	g/l	36.8 (100%)	36.1 (98.1%)
甘油三酯	mM/l	1.54 (100%)	1.62 (105.2%)

表 2—7 循环处理 60 分钟对全血源中血浆无机盐含量的影响

指标名称	单位	对照血浆	处理血浆
Ca	mM/l	1.40 (100%)	1.57 (121.1%)
P	mM/l	1.18 (100%)	1.19 (100.8%)
Mg	mM/l	0.66 (100%)	0.67 (101.5%)
Na	mM/l	135.7 (100%)	135.1 (99.8%)
K	mM/l	3.24 (100%)	3.22 (99.3%)
Cl	mM/l	58.9 (100%)	58.7 (99.7%)
Cho	mM/l	3.86 (100%)	3.82 (98.9%)

2.6 对全血 pH 值的影响：将全血用生理盐水做 5 倍稀释用 Hanan pH 计检测处理前后的变化，结果表明（表 2—8）本发明处理方法不引起全血本身的 pH 值改变。

表 2—8 循环处理 60 分钟对全血 pH 值的影响

样品批号	I	II	III
处理样品	7.35	7.38	7.36
对照样品	7.34	7.38	7.36

2.7 电泳检测：将处理前后的全血经免疫电泳、交叉免疫电泳、凝胶电泳、

SDS-凝胶电泳以及醋酸纤维素膜电泳检测未见新的抗原产生以及电泳区带和迁移率的变化。

以上实验表明，用本发明方法对全血进行循环处理 60 分钟后，在保证完全灭活血浆病毒的情况下，对血浆中各种生理活性成分未见明显的影响。

3、光敏剂去除装置对亚甲蓝吸附效果的实验

在本发明中，采用的是交联琼脂包嵌凹凸棒微囊(CAA)作为亚甲蓝的吸附材料。CAA 对血浆中不同浓度的亚甲蓝吸附作用实验：吸附器过滤直径 2 厘米，CAA 装载高度 7 厘米。在血浆中加不同量的亚甲蓝，使亚甲蓝的终浓度分别为 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 15, 20 $\mu\text{mol/l}$ ，分别测滤前与滤后的吸光度。测定结果参见表 3-1

表 3-1 CAA 对血浆中不同浓度 MB 的吸附			
血浆中 MB 浓度 ($\mu\text{mol/l}$)	滤前 OD	滤后 OD	吸附率 (%)
1	0.063	0.001	98.4
2	0.114	0.003	97.4
3	0.173	0.009	94.8
4	0.227	0.020	91.2
6	0.340	0.027	92.1
8	0.447	0.038	91.5
10	0.560	0.044	92.2
15	0.805	0.054	93.3
20	1.043	0.069	93.4

对本发明循环处理60分钟后全血源中CAA进行测定，浓度为0.002 $\mu\text{mol/l}$ ，说明经光敏剂去除装置后，血浆中加入的亚甲蓝已被吸附。

经上述实验可以验证，本发明方法处理后的血液为洁净血液，病毒灭活效果明显，而对血液其它生物指标影响较小；增加的光敏剂去除装置，可以吸附添加的光敏剂，最大降低光敏剂对生物体可能产生的副作用；本发明采用与外界隔离的一次性密闭系统进行全血处理，降低了对血液二次污染的发生，同时简化操作工序，可以批量地、流水性以及循环处理全血，实现实时在线对血液病毒的灭活，保证了血液的安全性。

本发明方法在保证生物体安全的前提下，还进一步可用于灭活体循环血液中的病毒，并进一步应用在病毒性疾病的治疗中，如对乙肝、丙肝、爱滋等病毒疾病的治疗；以及在器官移植中用于清除受体病毒。

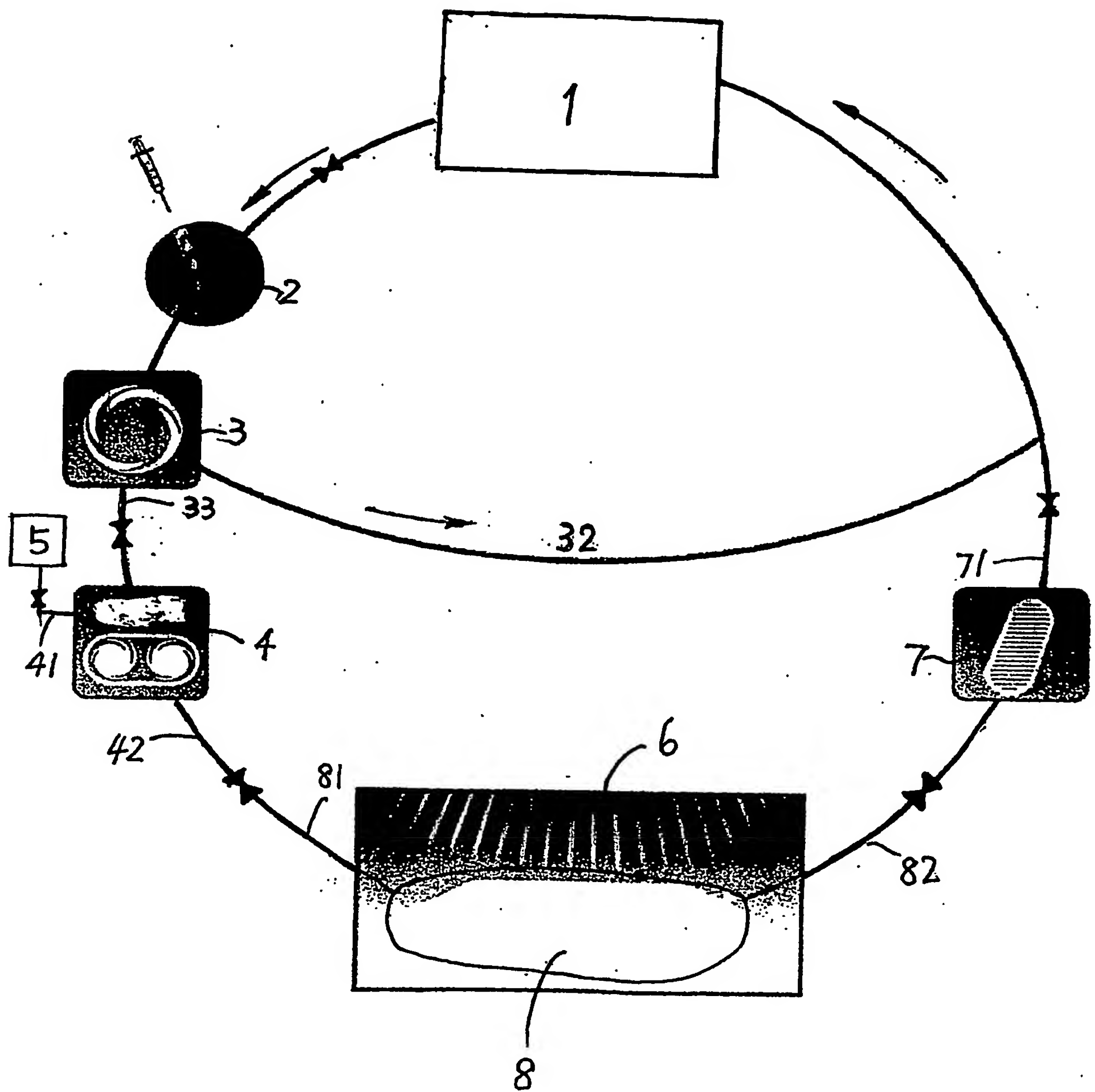


图 1

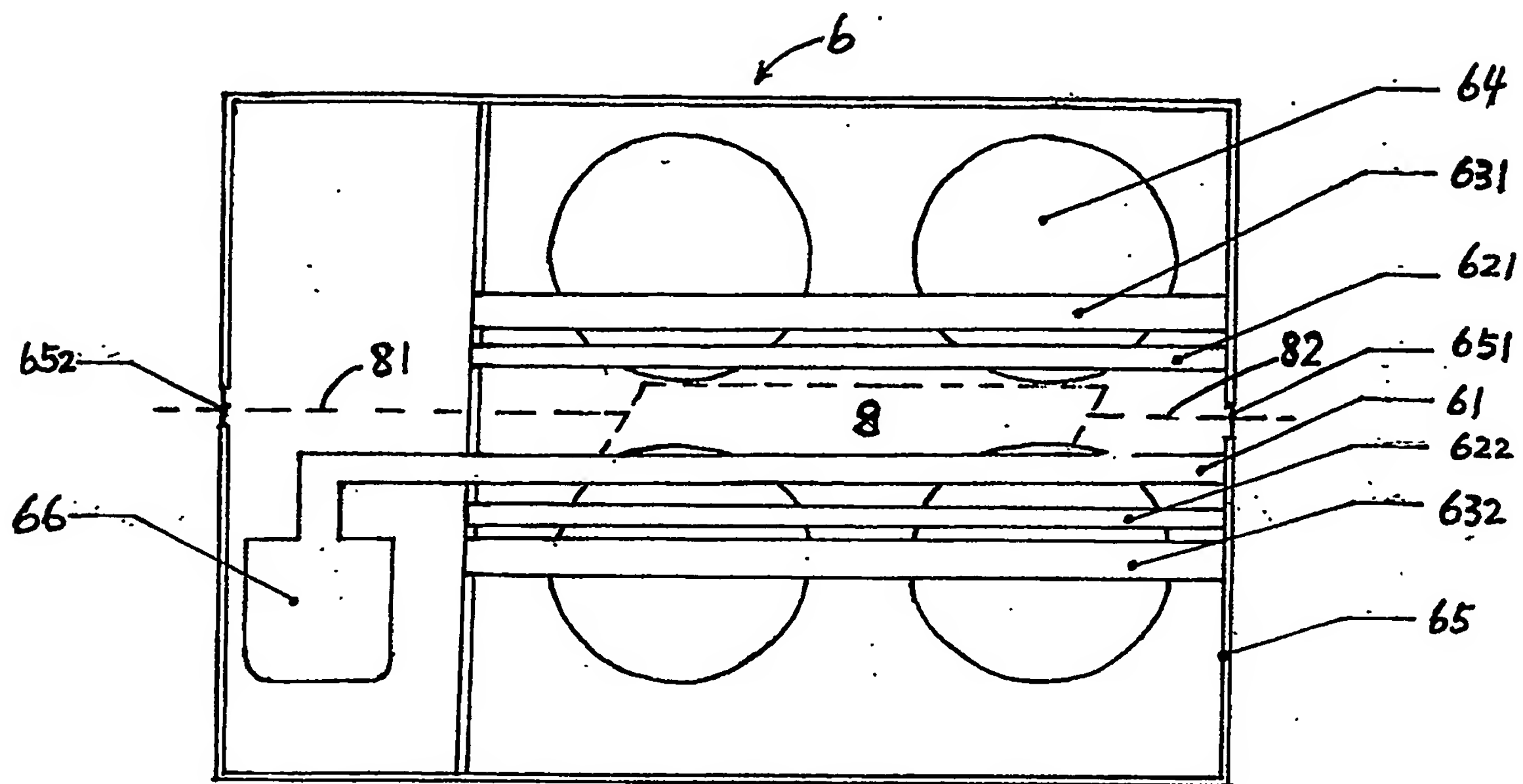


图 2

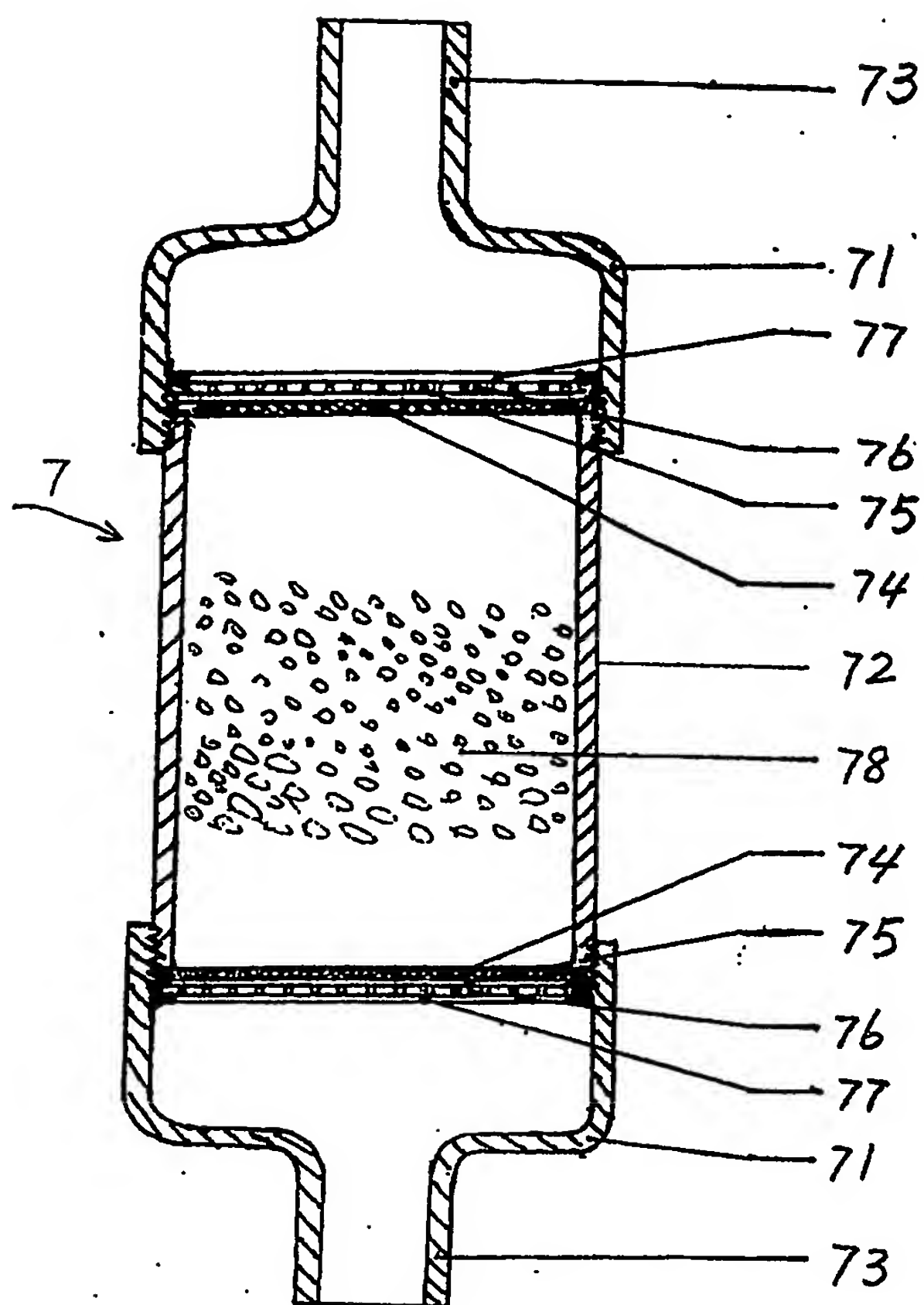


图 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.